



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms

Ghisu, G P ; Fink, D

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-149476>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Ghisu, G P; Fink, D (2017). Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. *Gyne: Fachzeitschrift fuer den Arzt der Frauen*, 2017(6):7-15.

Titel

Zervixkarzinom

Schlüsselwörter

Zervixkarzinom

Diagnostik

Lymphonodektomie

Stadiengerechte Therapie

Einleitung

Dank der etablierten Vorsorge nimmt die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms im deutschsprachigen Raum ab. In Drittweltländern stellt das Malignom aufgrund der mangelnden Ressourcen für Prävention, Diagnostik und Therapie eine grosse Bürde dar: durch die limitierten Möglichkeiten in diesen Ländern mitbedingt, wird das Zervixkarzinom als letztes Karzinom nach wie vor rein klinisch klassifiziert. Der dabei nicht einflussende Nodalstatus und die fehlende Kenntnis wichtiger Risikofaktoren können das korrekte Staging und die Definition der stadiengerechten Therapie behindern. Die in der industrialisierten Welt diagnostisch eingesetzten radiologischen und nuklearmedizinischen Methoden stossen gerade in der Detektion nodaler Mikrometastasen an ihre Grenzen, weshalb das operative Staging zur Beurteilung der zervixnahen Organe und der Lymphknoten (Sentinel- oder komplette pelvine Lymphonodektomie) zunehmend an Bedeutung gewinnt. Zum Management des Zervixkarzinoms finden sich verschiedene Empfehlungen, die in Bezug auf Diagnostik und Therapie nur zum Teil eine Übereinstimmung zeigen. Diese Zusammenfassung basiert auf der gängigen deutschen S3-Leitlinie [1]. Die Primärbehandlung beinhaltet chirurgische, radio- und/oder chemotherapeutische Verfahren und wird idealerweise interdisziplinär festgelegt: Tumorstadien <IIB werden primär chirurgisch, ab Stadium IIB radiochemotherapeutisch angegangen. Wenn möglich, sollte die Kombination mehrerer Therapieverfahren vermieden werden.

Haupttext

1. Epidemiologie

Verbesserte Genitalhygiene und zytologische Früherkennungsuntersuchungen (Pap-Test) führten in den letzten Jahrzehnten zu einer massgeblichen Abnahme der Zervixkarzinominzidenz in der industrialisierten Welt. Die Einführung der HPV-Impfung dürfte einen weiteren Rückgang der Inzidenz- und Mortalitätszahlen bewirken. In der Schweiz werden 255 Neuerkrankungen pro Jahr diagnostiziert; die Inzidenz ist mit 4.2 und die Mortalität mit 1.6/100'000 im europäischen Vergleich am tiefsten (2012). Tiefe Inzidenz- und Mortalitätsraten zeigen sich auch in Deutschland (9.8 resp. 2.4/100'000) und Österreich (7 resp. 2.8/100'000) (2012) [2]. Etwa 84 % der Zervixkarzinome treten in Drittweltländern auf, am häufigsten in Afrika, Lateinamerika und in der Karibik [3]. Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel um das 50. Lebensjahr. Zwischen 2009-2010 wurden 62 % der Zervixkarzinome im Stadium T1, 25 % im Stadium T2, 8 % im Stadium T3 und 6 % im Stadium T4 diagnostiziert [4].

2. Histologische Subtypen

80% der Zervixkarzinome sind plattenepithelialen Ursprungs und entweder verhornend (squamös) oder nicht verhornend. Der Anteil plattenepithelialer Karzinome hat in den letzten Jahrzehnten abgenommen, während derjenige von Adeno- oder adenosquamösen Karzinomen von 10 auf ca. 20% angestiegen ist [4]. Verbesserte histopathologische Klassifikationsmethoden und die zunehmende Relevanz der Kofaktoren in der Karzinogenese sind mögliche Gründe dafür [1]. Es ist unklar, ob allenfalls die HPV-Impfung zu einer Verschiebung der histologischen Subtypen führen wird. Mischformen (adenosquamös), neuroendokrine (gross- oder kleinzellige) oder klarzellige bzw. serös-papilläre Karzinome sind Raritäten.

3. Risikofaktoren und Krankheitsentstehung

Die multifaktorielle Pathogenese des Zervixkarzinoms ist nicht restlos geklärt [1]. Praktisch jedes Zervixkarzinom setzt eine persistierende Infektion mit einem der etwa 12 bekannten karzinogenen high risk HPV-Typen voraus [5]. Diese können über die Entstehung von Krebsvorstufen zum invasiven Karzinom führen. Das Karzinomrisiko ist bei Vorhandensein bestimmter Kofaktoren weiter erhöht: so führt etwa die Einnahme eines kombinierten Ovulationshemmers während ≥ 5 Jahren bei gleichzeitig bestehender HPV-Infektion zu einer Verdoppelung des Zervixkarzinomrisikos [6]. Diese Beobachtung wird mit der ungünstigen Beeinflussung des Gewebetropismus, Schwächung der lokalen Immunabwehr und mutagenen Effekten auf HPV-infizierte Zellen erklärt. Das Risiko ist bei reinen Gestagenpräparaten nicht erhöht und nach Absetzen des kombinierten Ovulationshemmers reversibel. In Tab. 1 sind weitere Risikofaktoren und Kofaktoren zusammengetragen, welche die Zervixkarzinomentstehung begünstigen. Bedeutsam für die Beratung ist die Kenntnis beeinflussbarer, sich protektiv auswirkender Umstände, wie das Sistieren von Nikotinkonsum und die Vermeidung von Genitalinfektionen bzw. sexuell übertragbarer Krankheiten. Der protektive Effekt gewisser Nahrungsmittel wird diskutiert.

4. Diagnostik

Neben der üblichen TNM-/FIGO-Klassifikation des Tumorstadiums am Präparat finden sich in der Literatur weitere, nicht immer klar definierte Einteilungen. Die zusätzliche Angabe relevanter histologischer Faktoren ermöglicht, das Systemrisiko und die Prognose der Erkrankung besser einzuschätzen [1] und die Empfehlung hinsichtlich Therapie zu optimieren. Die gängige Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms ist in Tab. 2 ersichtlich und erfolgt nach wie vor rein klinisch. Letzteres beruht hauptsächlich auf die knappen Ressourcen in den mit der höchsten Inzidenz an Zervixkarzinomen konfrontierten Drittweltländern: hier sind radiologische oder operative Verfahren zum Staging oft gar nicht verfügbar, weshalb sie nicht als verpflichtend erklärt werden können. Dieses Manko erschwert die korrekte Klassifikation der Erkrankung und folglich die Definition der stadiengerechten Therapie. Auch spezifische Aspekte wie potentieller Kinderwunsch, Karzinomdiagnose während einer Schwangerschaft oder Ovarerhalt bei prä- und perimenopausalen Patientinnen kommen in der FIGO-Einteilung zu kurz oder bleiben ganz unberücksichtigt. Die Empfehlungen zur Diagnostik der deutschen S3-Leitlinie [1] oder der SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) [7] unterscheiden sich daher zum Teil wesentlich von denen der FIGO.

4.1 Bildgebung

Grösse und Ausdehnung des Primärtumors lassen sich transvaginalsonographisch gewöhnlich gut bestimmen: die Untersuchung wird zusammen mit der Nierensonographie in der Zervixkarzinomdiagnostik routinemässig eingesetzt. Das MRI des Beckens wird bei Unklarheiten und bei FIGO-Stadien >IB2 bis inkl. III zur Beurteilung einer allfälligen Weichteil- (Harnblase, Darm, Lymphknoten) und Parametrieninfiltration empfohlen [7-9]: gerade für letztere Fragestellung scheint das MRI bei Zervixkarzinomen > IIB (potentiell inoperabel) mit einer Sensitivität von 84% der klinischen Untersuchung (Sensitivität 40%) überlegen [9]. Bei geringeren Stadien ist der Nutzen des MRI hingegen weniger klar. Ab Stadium IB2 wird zudem zur CT Thorax/Abdomen geraten, die eine bessere Beurteilung der lateralen (ossären Grenzen) und einer allfälligen extrapelvinen Tumorausbreitung ermöglicht. Die PET-CT weist in Bezug auf die Detektion paraaortaler Lymphknotenmetastasen eine zu geringe Sensitivität auf, als dass die Untersuchung – gerade in den Frühstadien – routinemässig empfohlen werden kann. Ob sich das PET-MRI im Staging etablieren wird, ist derzeit unklar.

4.2 Operatives Staging

Das operative Staging soll durch die bilaterale Sentinel- oder die totale pelvine und ggf. paraaortale Lymphonodektomie sowie durch die Beurteilung von Peritoneum, Adnexe, Blase und Rektum die präzisere Bestimmung des Tumorstadiums und die Wahl der korrekten Therapiemodalität ermöglichen. Gleichzeitig kann – gerade bei jüngeren Patientinnen – eine Verlagerung und Pexie der Ovarien ausserhalb des Bestrahlungsfeldes erfolgen, damit – sollte eine Radiochemotherapie (RCHT) indiziert werden – die Ovarialfunktion erhalten werden kann.

5. Pathologie und Prognosefaktoren

Tumorstadium, nodaler Status (pelvin und paraaortal), Resektionsrand und Tumorgösse sind für die Prognose der Erkrankung bestimmend. Kofaktoren sind bekannt, die jedoch alleine auftretend nur selten eine prognostische oder therapeutische Relevanz haben. Die Lymphgefässinfiltration (L1) beim mikroinvasiven Karzinom oder die Kombination von ≥ 2 Kofaktoren können hingegen die Therapieentscheidung beeinflussen. Die Prognose- und Kofaktoren sind in Tab. 3 zusammengefasst.

6. Therapie

Die idealerweise interdisziplinär zu erarbeitende Therapieempfehlung erfolgt individuell unter Berücksichtigung kurz- und langfristiger Therapiefolge, Allgemeinzustand, Lebenssituation und Komorbiditäten der Patientin sowie des Tumorstadiums, Menopausenstatus und allfälligen Kinderwunsches. Die endgültige Entscheidung hinsichtlich chirurgischer, radio- und/oder chemotherapeutischer Therapie wird zusammen mit der Patientin gefällt. Über- oder Untertherapien und die Kombination mehrerer Therapieverfahren sollten möglichst vermieden werden.

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt als Primärtherapie für die Tumorstadien <IIB die chirurgische, ab Stadium IIB die primäre RCHT. Letztere kommt vor allem in den ausgedehnten Stadien sowie bei Lymphknotenbefall und Inoperabilität zur Anwendung.

6.1. Operation

6.1.1 Konisation und extrafasziale Hysterektomie

Beim mikroinvasiven Karzinom (Stadium IA1) ohne zusätzliche Risikofaktoren (speziell Lymphangiose, L0) [10] gilt die oft im Rahmen der erweiterten Diagnostik und des Stagings erfolgende Konisation im Gesunden (bei Wunsch nach Fertilitätserhalt) und die extrafasziale oder einfache,

vaginale, laparoskopische oder abdominale Hysterektomie (bei abgeschlossener Familienplanung) als ausreichend. Beim Stadium IA1 ohne Lymphangiose ist eine pelvine Lymphonodektomie aufgrund des sehr geringen Risikos der nodalen Metastasierung nicht indiziert. Auch das Lokalrezidivrisiko gilt beim mikroinvasiven Karzinom mit 0.4-1.7% als gering.

6.1.2 Trachelektomie

Als fertilitätserhaltendes Verfahren kann die Trachelektomie bei Patientinnen mit Plattenepithel- oder Adenokarzinom der Zervix im Stadium FIGO IA1 L1 V0, Stadium IA2 V0 (bei Stadien IA1 und IA2 auch Konisation möglich) oder Stadium IB1 V0 ≤ 2 cm und offenem Kinderwunsch besprochen werden. Beim aggressiven neuroendokrinen Zervixkarzinom und bei histologisch gesichertem Tumoreinbruch in die Blutgefässe sollte davon Abstand genommen werden. Ausserdem gilt der histopathologische Nachweis tumorfreier pelviner Lymphknoten (vorgängige laparoskopische Lymphonodektomie) als Voraussetzung für diese Therapie, bei der $\frac{2}{3}$ der Zervix mit einer schmalen Scheidenmanschette und $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ der benachbarten Parametrien entfernt und eine permanente zervikale Cerclage angebracht werden. Die Entbindung erfolgt über eine primäre Sectio caesarea.

6.1.3 Abdominale und laparoskopische radikale Hysterektomie

Die klassische Operationstechnik ist die radikale Hysterektomie in Anlehnung an die Empfehlungen von Wertheim, Meigs, Latzko, Okabayashi und anderen. Der Eingriff kommt ab Stadium IA2 in Frage, wenn mehrere Ko-Risikofaktoren bestehen. Ab Stadium IB2 wird bei chirurgischer Therapiestrategie immer zur radikalen Hysterektomie geraten; der Fertilitätserhalt ist nicht mehr möglich.

Die wesentlichen Schritte des Eingriffs umfassen:

- Inspektion der Bauchhöhle
- Evaluation der paravesikalen Grube: bei Vd. a. Befall des vesikouterinen Übergangs erfolgt eine Schnellschnittuntersuchung und gewöhnlich der Abbruch der Operation bei Tumornachweis
- Eröffnung des Douglas und der pararektalen Grube mit Entfernung der Lymphknoten
- Darstellung und Absetzen der Parametrien mit ausreichendem Sicherheitsabstand zum Tumor
- Absetzen der Ligg. sacrouterina
- Komplette Mobilisierung des Ureters aus den Parametrien
- Absetzen von Parakolpium und Vagina in Abhängigkeit der Tumorgösse bzw. des Vaginalbefalls (Ziel: genügender Sicherheitsabstand)
- Adnexektomie
 - In der Postmenopause routinemässig
 - Adenokarzinome: diese metastasieren häufiger in die Adnexen als Plattenepithelkarzinome → in der Prämenopause sollte die Adnexektomie bei Adenokarzinomen ab Stadium IB auch bei prämenopausalen Patientinnen empfohlen werden (Stadium IB: in knapp 4% Metastasen in den Adnexen)

Die laparoskopische und abdominale radikale Hysterektomie gilt als onkologisch gleichwertig [11] bei unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil. Abdominale Operationen sind mit einem erhöhten Blutverlust, einer verlängerten Hospitalisationszeit sowie einer erhöhten Bluttransfusions- und postoperativen Infektionsrate vergesellschaftet. Laparoskopische Operationen sind mit mehr Blasenverletzungen assoziiert, wobei verschiedene Techniken beschrieben sind (Roboter, nervenschonend, etc.). Für letztere sind keine prospektiv-randomisierte vergleichende Studien und Daten zum Langzeitverlauf vorhanden.

Ob eine sekundäre Hysterektomie nach primärer RCHT zu einer Senkung der Lokalrezidivrate und zu einer Verbesserung des krankheits-/metastasenfreien oder Gesamtüberlebens führt, ist nicht bekannt. Auch ist unklar, ob dieser Eingriff einfach oder radikal erfolgen sollte. Die sekundäre Hysterektomie ist mit mehr symptomatischen Lymphozelen, Blutungen, Blasen- und Ureterverletzungen, Fistelbildungen, Beckenentzündungen und -abszessen, Inkontinenz sowie Wundheilungsstörungen

verbunden. Wird der therapeutische Effekt einer alleinigen RCHT grösserer Tumoren (etwa ab 6 cm) als nicht genügend erachtet, kann eine einfache Hysterektomie erwogen werden [12].

6.1.4 Lymphonodektomie

Die Kenntnis über den pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknotenstatus ist prognostisch und im Hinblick auf die Therapiewahl relevant. Eine systematische Lymphonodektomie mit Entfernung von mind. 15-20 pelvinen und 8-10 paraaortalen Lymphknoten bietet gemäss deutscher S3-Leitlinie [1] eine ausreichende onkologische Sicherheit. Eine „therapeutische“ Lymphonodektomie gilt derzeit nicht als Standard. Dieser Begriff wird im Zusammenhang mit der noch nicht etablierten totalen mesometrialen Resektion (TMMR) verwendet. Durch die radikalere Operationsweise entlang anatomisch-embryonaler Entwicklungsgrenzen soll auf eine adjuvante RCHT verzichtet werden können [1].

6.1.4.1 Sentinel-Lymphonodektomie

Die im Vergleich zur systematischen Lymphonodektomie schonendere und für frühinvasive Karzinome ohne Risikofaktoren zunehmend eingesetzte Technik weist Detektionsraten auf, die mit denjenigen beim malignen Melanom (95-98%) und beim Mammakarzinom (94-98%) vergleichbar sind. Das Verfahren ist beim Zervixkarzinom allerdings noch nicht validiert; die Resultate einer prospektiv randomisierten Studie zur Evaluierung des Konzepts stehen noch aus. Die Markierung der Sentinellymphknoten mit Patentblau und radioaktivem Tracer dürfte bis zu einer maximalen Tumorgrosse von 2 cm (retrospektive Analysen) onkologisch sicher sein [13]. Die höchste Sentinel-Detektionsrate wird mit Indocyaningrün im nahen Infrarot-Fluoreszenzverfahren erreicht (96% insgesamt, 88% für bilaterale Detektion) [14], wobei eine im Vorfeld durchgeführte neoadjuvante Chemotherapie die Werte beeinflussen kann [15]. Bzgl. Detektionsrate ist die Sentinellymphonodektomie mit einer Sensitivität bzw. Spezifität von 91,4%/100% den bildgebenden Verfahren gegenüber deutlich überlegen (Sensitivität/Spezifität: 74.7/97.6% (PET-CT), 55.5/93.2% (MRI), 57.5/92.3% (CT)) [16]. Die Technik wird auch mit der radikalen Lymphonodektomie kombiniert, womit die Mitentfernung des am wahrscheinlichsten befallenen Lymphknotens eher gewährleistet wird. Da es sich beim Zervixkarzinom um einen Mittellinientumor handelt, ist die beidseitige Darstellung und Analyse der Sentinellymphknoten unerlässlich. Da >70% der Sentinellymphknoten interiliakal an der Bifurkation lokalisiert sind [17], könnte die Entfernung dieser Lymphknoten – unabhängig davon, ob sie markiert sind – die Aussagequalität verbessern. Zudem ist das Verfahren mit gewissen Bedenken behaftet, die bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden müssen: der Drainageweg hängt etwa von der Lokalisation des Tumors ab (z. B. vordere Muttermundlippe → Lymphknoten der A. iliaca externa) und nicht immer ist eine Applikation des Tracers in allen 4 Quadranten der Zervix möglich. Grössere Neoplasien gehen zudem mit mehr okkulten Lymphknotenmetastasen einher, weshalb die Technik auf bis 2 cm grosse Tumoren limitiert werden sollte. Vergrösserte Lymphknoten werden durch den Tracer eher passiert, färben sich unter Umständen nicht an und können dadurch verpasst werden. Weitere Unklarheiten bestehen in Bezug auf Skip-Metastasen (direkte Metastasierung paraaortal unter Überspringen der nähergelegenen, pelvinen Lymphknoten) und bzgl. der erforderlichen Mindestzahl Sentinellymphknoten, die reseziert werden müsste [18]. Zu den bedeutendsten Komplikationen der pelvinen Lymphonodektomie gehören die Lymphozelen.

6.2 Radiochemotherapie (RCHT)

Zur Wahrung des unimodalen Therapieprinzips sollte die RCHT, die grundsätzlich auch neoadjuvant oder adjuvant erfolgen kann, wenn möglich als alleinige Primärtherapie eingesetzt werden. Die Standard-RCHT erfolgt ab Stadium IIB als bevorzugtes Therapieverfahren bzw. auch bei niedrigeren Stadien, wenn histologisch nachgewiesene Risikofaktoren vorliegen. Neuere, sog. intensitätsmodulierte Techniken erlauben eine optimale Schonung der Umgebung und berücksichtigen Uterus sowie angrenzende Strukturen, Lymphknoten und ggf. Vagina mit einem Sicherheitssaum von 1-5 cm [1]. Mittels Brachytherapie wird die Dosisverteilung besser dem Tumor angepasst, weshalb sie beim kurativen Therapiekonzept bei primärer Bestrahlung als Standard gilt. Die gleichzeitige Gabe einer platinhaltigen Chemotherapie (gewöhnlich Cisplatin) als sog. Radiosensitizer vermag das Todesfallrisiko zu senken und das progressionsfreie Intervall signifikant zu verlängern [19]. Die simultane Platingabe ist mit vermehrter hämatologischer, gastrointestinaler und urogenitaler Toxizität verbunden. Zur intraoperativen Radiotherapie finden sich beim Rezidiv und zur Primärbehandlung

Fallserien und nicht randomisierte Studien. Einzelfälle zeigen einen positiven Effekt. Das Verfahren sollte nur im Rahmen von Studien angewendet werden.

6.3 Adjuvante und neoadjuvante Therapien

6.3.1 RCHT

Eine adjuvante RCHT nach primärer Operation kann nicht immer vermieden werden: die Indikation ist von den postoperativen Befunden und dem daraus resultierenden endgültigen Tumorstadium abhängig. Die Indikationen für eine adjuvante RCHT sind in Tab. 4 zusammengefasst.

Ob eine adjuvante RCHT bei Nachweis pelviner oder paraaortaler Lymphknotenmetastasen die Lokalrezidivrate senkt bzw. das krankheitsfreie und Langzeitüberleben verlängert, ist ungeklärt. Neoadjuvant sollte eine RCHT trotz der zum Teil viel versprechenden Ansprechraten nur im Rahmen von Studien erfolgen.

6.3.2 Brachytherapie

Im Gegensatz zum Endometriumkarzinom ist beim Zervixkarzinom die adjuvante Brachytherapie nach radikaler Hysterektomie nicht indiziert. Sie kann bei R1- oder knapper R0-Situation im Bereich des Scheidenstumpfes, grossem Tumor, initialem Vaginalbefall oder ausgeprägter lymphovaskulärer Invasion diskutiert werden [20].

6.3.3 Chemotherapie nach abgeschlossener RCHT

Der Stellenwert ist zur Zeit nicht gesichert. Eine Konsolidisierungstherapie sollte nur im Rahmen von Studien stattfinden.

6.3.4 Neoadjuvante medikamentöse Therapien

Das interessante Konzept soll der Verbesserung der Operabilität dienen. Aufgrund ungenügender Daten sollte es jedoch nur in ausgewählten Fällen und im Rahmen von Studien angewendet werden.

6.5 Medikamentöse Therapie

Zervixkarzinome sprechen weniger gut als andere Genitalkarzinome auf medikamentöse Therapien an. Die stärkste Auswirkung der Chemotherapie auf das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben besteht nur in Kombination mit einer Radiotherapie. Einen potentiellen Nutzen hat die alleinige Chemotherapie in der primär metastasierten, persistierenden oder rezidierten Situation. Option der Wahl ist die Kombination von Cisplatin mit Paclitaxel bzw. Cisplatin mit Topotecan, wobei nur letztere im Vergleich zur alleinigen Cisplatingabe eine geringfügige Verlängerung des Gesamtüberlebens (6.5 vs. 9.4 Monate) gezeigt hat [21]. Die Kombination von Bevacizumab mit Cisplatin und Paclitaxel zeigt einen statistisch signifikanten aber geringen Überlebensvorteil (13.3 vs. 17 Monate) [22]. Medikamentöse Therapien kommen auch neoadjuvant zum Einsatz (s. o.).

6.6 Stadiengerechte Therapie

Da Stadien \leq FIGO IIA in der Regel keiner adjuvanten Therapie bedürfen, werden sie gewöhnlich primär chirurgisch therapiert. Ob bei den Stadien IB und II die operative und die RCHT gleichwertig sind, ist ungeklärt. Lokal fortgeschrittene Erkrankungen (FIGO IIB-IVA und IB2/IIA2 mit mehreren histologischen Risikofaktoren oder pelvinem Lymphknotenbefall) und Lokalrezidive erfordern oft die Kombination mehrerer Behandlungsmodalitäten. In diesen Stadien ist die platinhaltige RCHT in der Regel Bestandteil der Therapie. Die Behandlungsempfehlungen gemäss deutscher S3-Leitlinie sind in Tab. 2 zusammengefasst.

6.3 Spezielle Situationen

6.3.1 Akzidentelles Zervixkarzinom nach einfacher Hysterektomie

Es sollte eine stadiengerecht gestaltete Komplettierung der Behandlung erfolgen, wobei unklar ist, ob eine Re-Operation oder eine RCHT zur Vervollständigung der Behandlung vorteilhafter ist.

6.3.2 Zervixkarzinom und Kinderwunsch bzw. Schwangerschaft

Idealerweise sollte das stadiengerechte Management wie bei Nicht-Schwangeren stattfinden. Nicht selten muss zwischen einer sofortigen Therapie mit potentielltem Verlust des Feten und einer aufgeschobenen Behandlung bis zur Lungenreife mit allfälliger Verschlechterung der mütterlichen Prognose entschieden werden. Nach im Gesunden exzidiertem, mikroinvasivem Karzinom kann die Entbindung spontan erfolgen. Wegen des Risikos der lymphovaskulären Dissemination, verstärkten Blutung und Tumoraussaat im Bereich etwaiger Geburtsverletzungen sollte in den anderen Fällen die Sectio caesarea empfohlen werden. Der abdominale Zugang erlaubt die gleichzeitige stadiengerechte operative Therapie (z. B. operatives Staging).

7. Prognose

Gemäss Daten aus dem AJCC staging manual von 2010 [23] weist das Zervixkarzinom folgende 5-Jahresüberlebensraten auf: Stadium IA: 93%, IB: 80%, IIA: 63%, IIB: 58%, IIIA: 35%, IIIB: 32%, IVA: 16%, IVB: 15%.

Kurzes Fazit

Die möglichst präzise Stadieneinteilung der Zervixkarzinomkrankung, die Berücksichtigung prognostischer Zusatzfaktoren sowie spezifischer Aspekte wie Wunsch nach Erhalt von Fertilität und Ovarialfunktion oder Diagnosestellung in der Schwangerschaft beeinflussen die Wahl der geeigneten Therapiemodalität massgeblich. Grundsätzlich kommt als Primärtherapie für die Tumorstadien <IIB die chirurgische, ab Stadium IIB die RCHT in Frage.

Zusammenfassung

Das multifaktoriell bedingte und dank der Vorsorge bei uns seltener anzutreffende Zervixkarzinom setzt eine Infektion mit HPV-Hochrisikotypen voraus und wird durch verschiedene weitere Risikofaktoren begünstigt. Das Management der Erkrankung setzt ein korrektes prätherapeutisches Staging voraus. Obschon der Lymphknotenstatus nicht in die FIGO-Einteilung einfließt, gilt er neben dem Tumorstadium als wichtigster prognostischer Parameter. Zur Beurteilung der Infiltration benachbarter Organe oder der Parametrien dürfte in fortgeschritteneren Stadien (FIGO >IIB, potentiell inoperabel) das MRI der klinischen Untersuchung überlegen sein. Bei Frühstadien ist die Wertigkeit der MRI-Untersuchung hingegen weniger klar. Auch zur Detektion nodaler Metastasen sind gerade bei Frühstadien die CT- oder PET-CT-Untersuchung zu wenig sensitiv. Das operative Staging soll die Beurteilung der zervixnahen Strukturen und Organe bzw. des Nodalstatus sicherer gestalten. Die Sentinellymphonodektomie gilt als minimalinvasive Methode bei Tumoren bis zu 2 cm Durchmesser mit gewissen Vorbehalten als onkologisch sicher. Als Primärtherapie für die Tumorstadien <IIB wird eher die chirurgische, ab Stadium IIB die RCHT empfohlen. Letztere kommt vor allem in den ausgedehnteren Stadien sowie bei Lymphknotenbefall und Inoperabilität zur Anwendung. Auch wenn nicht immer vermeidbar, sollte in der Primärtherapie eine Kombination der Behandlungen vermieden werden.

Referenzen

1	Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie Zervixkarzinom, September 2014
2	EUCAN. International Agency for Research on Cancer. Cervical cancer. Estimated incidence, mortality & prevalence, 2012. http://eco.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx?Cancer=25&Gender=2
3	World Cancer Research Fund International. Cervical cancer statistics. Countries with the top 20 highest incidence of cervical cancer in 2012. http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/cervical-cancer-statistics
4	Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe 2013. Zentrum für Krebsregisterdaten. Gebärmutterhals. Verteilung der T-Stadien bei Erstdiagnose 2011-2012, S. 76-79
5	Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. J Natl Cancer Inst, 2011. 103(5): p. 368-83
6	La Vecchia C, Boccia S. Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer. Eur J Cancer Prev. 2014 Mar;23(2)
7	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Management of Cervical Cancer. A national clinical guideline. Januar 2008
8	Choi HJ, Ju W, Myung SK, Kim Y. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. Cancer Sci. 2010 Jun;101(6):1471-9
9	Thomeer MG, Gerestein C, Spronk S, van Doorn HC, van der Ham E, Hunink MG. Clinical examination versus magnetic resonance imaging in the pretreatment staging of cervical carcinoma: systematic review and meta-analysis. Eur Radiol, 2013. 23(7): p. 2005-18
10	National Comprehensive Cancer Network. (NCCN) Guideline Version 1.2017. Cervical Cancer.
11	Geetha P, Nair MK. Laparoscopic, robotic and open method of radical hysterectomy for cervical cancer: A systematic review. J Minim Access Surg. 2012 Jul;8(3):67-73
12	Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF, Rotman MZ, Fowler WC Jr. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2003 Jun;89(3):343-53
13	Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. J Clin Oncol, 2008. 26(18): p. 2943-51
14	Plante M, Touhami O, Trinh XB, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Gregoire J. Sentinel node mapping with indocyanine green and endoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer. A pilot study and review of the literature. Gynecol Oncol. 2015;137:443-447
15	Diab Y. Sentinel Lymph Nodes Mapping in Cervical Cancer a Comprehensive Review. Int J Gynecol Cancer. 2017 Jan; 27(1): 154-158
16	Selman TJ, Mann C, Zamora J, Appleyard TL, Khan K. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis (Structured abstract). CMAJ: Canadian Medical Association Journal, 2008. 178, 855-862
17	Marnitz S, Köhler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. Gynecol Oncol, 2006. 103(1): p. 35-44
18	Sniadecki M and Wydra D. Pitfalls in the Sentinel Lymph Node Concept in the Cervical Cancer. Austin J Cancer Clin Res 2015;2(7): 1060
19	Falchetta FS, Medeiros LR, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT, Rosa DD. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 22
20	Small W Jr, Beriwal S, Demanes DJ, Dusenbery KE, Eifel P, Erickson B, Jones E, Rownd JJ, De Los Santos JF, Viswanathan AN, Gaffney D. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. Brachytherapy. 2012 Jan-Feb;11(1):58-67

21	Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, Miller DS, Eaton LA, Fiorica JV; Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol, 2005. 23(21): p. 4626-33
22	Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43
23	American Cancer Society: Survival Rates for Cervical Cancer, by Stage, gem. 7 th edition of the AJCC staging manual, 2010. https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/survival.html

Autorenfoto und Korrespondenzadresse



Erstautor:

Dr. med. Gian-Piero Ghisu
Universitätsspital Zürich
Klinik für Gynäkologie
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich

Koautor:

Prof. Dr. med. Daniel Fink
Universitätsspital Zürich
Klinik für Gynäkologie
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich

Korrespondierender Autor:

Gian-Piero Ghisu
Universitätsspital Zürich
Klinik für Gynäkologie
Frauenklinikstrasse 10
8091 Zürich

Telefonnummer: +41 044 255 11 11

Faxnummer: +41 044 255 44 33

Email-Adresse: gian-piero.ghisu@usz.ch

Bilder

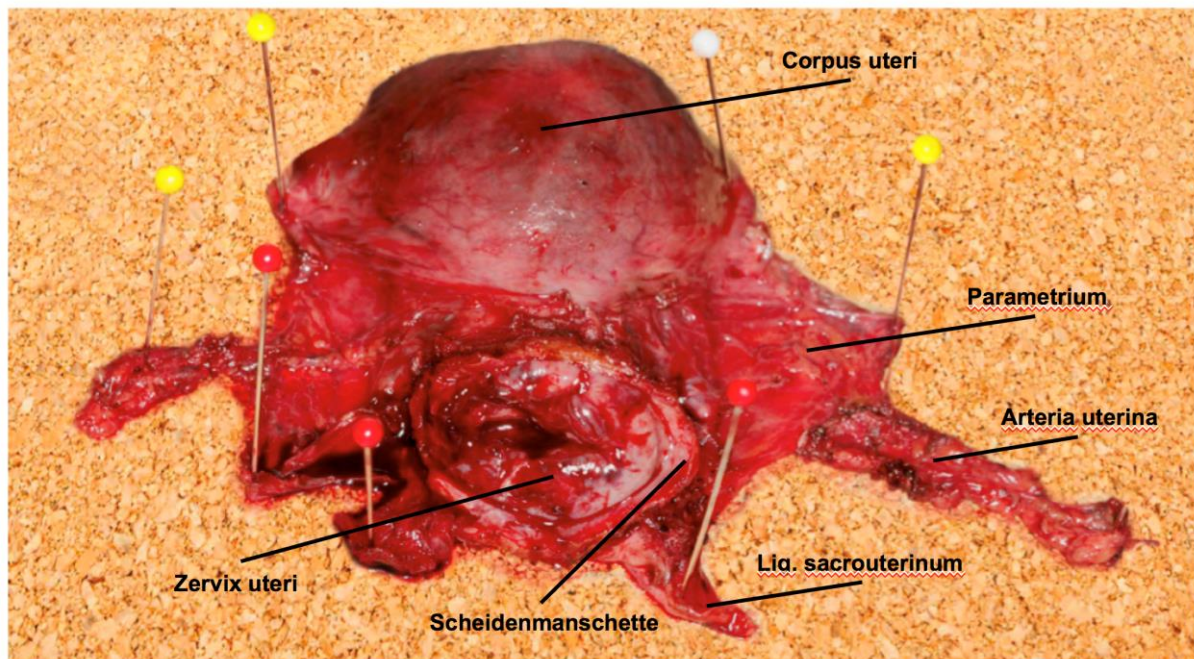


Fig. 1: Präparat nach laparoskopischer radikaler Hysterektomie ohne Adnexektomie

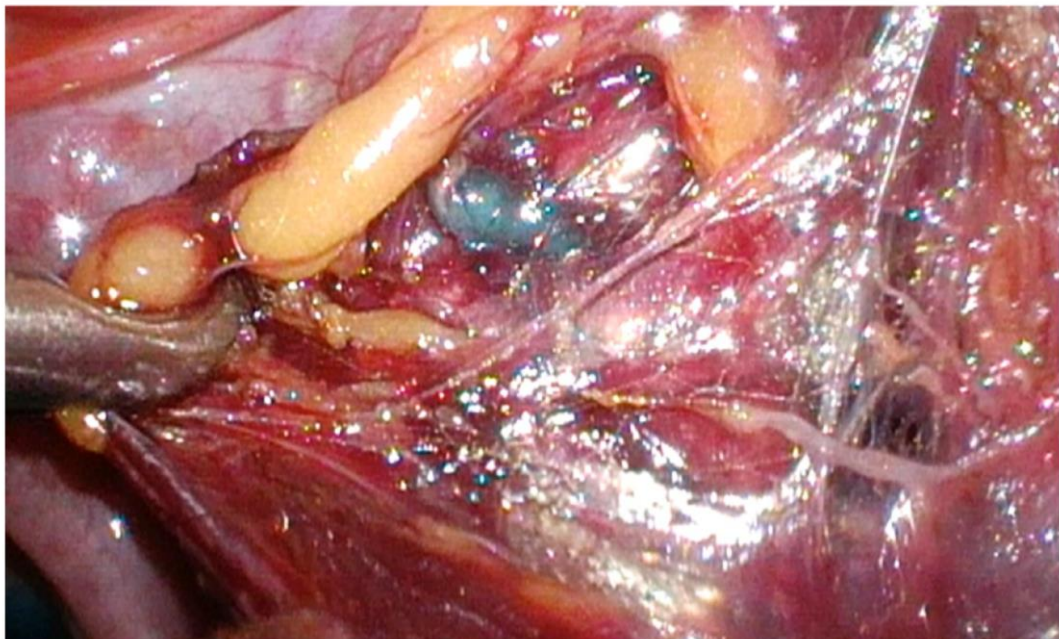


Fig. 2: Sentinel-Lymphknoten an der Beckenwand rechts